

Yleisanestesia-aineet

Yleisanestesialla tarkoitetaan tilaa, jossa ihmisen keskushermoston toiminta on ohimenevästi lamautettu niin, ettei voimakaskaan kipu, esim. leikkauskipu, pääse potilaan tietoisuuteen. Kivuttomuuden lisäksi potilas on unen kaltaisessa tilassa, jossa hän on tietämätön ympäristöstään. Myös puudutteen saavat aikaan kivuttomuuden puudutetulla alueella, mutta potilas on hereillä.

Yleisanestesiaan kuuluu uni, joka estää toimenpiteen aikaisten taantumien tajuamisen ja muistamisen. Kivuttomuus (antinosiseptio) saa myös aikaan sen, että leikkauksen aiheuttamat reflektoriset ja hormonaaliset vasteet jäävät vähäisiksi. Lisäksi on toivottavaa, että yleisanestesia-aineet relaxoisivat potilaan lihaksia mahdollisimman paljon leikkauksen helpottamiseksi.

Yleisanestesia-aineet saavat aikaan toivotun vaikutuksen ilman liian voimakkaita haittavaikutuksia. Haittavaikutuksena voi olla mm. hengityslama. Yleisanestesia-aineiden aiheuttama hengityslama ei yleensä ole niin voimakas, ettekö potilas pystyisi itse hengittämään anestesian aikana. Anestesia-aineiden lisäksi monet muutkin aineet hyvin suurina annoksina saavat aikaan lähes yleisanestesian kaltaisen tilan; esim. opiaatit suurina annoksina aiheuttavat kivuttomuuden ja myös jonkinasteisen unen, mutta potilas ei enää pysty itse hengittämään, eikä opiaatteja näin ollen voi pitää anestesia-aineina.

Yleisanestesia-aineet ovat joko inhalaationa tai laskimoon annettavia. Nykyään käytetään potilasta nukutettaessa hyvin harvoin ainoastaan yhtä anestesia-ainetta. Useimmiten saman anestesian aikana potilaalle annetaan useita anestesia-aineita, jotta voitaisiin painottaa jotain yleisanestesian osatekijää ja jotta sivuvaikutukset voitaisiin minimoida. Lisäksi anestesia yleensä aloitetaan nopeasti vaikuttavalla aineella ja sitä ylläpidetään hitaammin ja pitempään vaikuttavalla aineella.

Historiaa

Yleisanestesian historia alkoi inhalaatioanestesia-aineiden käytön oppimisen myötä. Eetterianestesia esitettiin julkisesti ensimmäisen kerran 1846 Bostonissa, joskin jo sitä ennen oli suoritettu joitakin leikkauksia sekä typpioksiduuliettä eetterianestesiassa. Eetterin käyttö levisi nopeasti ja sitä käytettiin Suomesakin anestesia-aineena jo vuonna 1847. Myös kloroformin anesteettinen vaikutus keksittiin pian tämän jälkeen, ja aineen käyttö yleistyi sen voimakkuuden takia. Se jäi kuitenkin toksisena vähitellen syrjään. Eetteri oli Suomessa 1900-luvun alkupuolella melkein yksinomaisesti käytetty anestesia-aine. 1930-luvulla otettiin käyttöön myös laskimoanesteetteja. Nykyisin Suomessa ovat käytössä seuraavat inhalaatioanesteetit: typpioksiduuli, enfluraani, isofluraani, desfluraani ja sevofluraani.

Inhalaatioanestesia-aineet

Vaikutustapa

- *vaikutusmekanismi*

Kaikkien inhalaatioanestesia-aineiden oletetaan vaikuttavan keskushermostoon samalla tapaa ja saavan aikaan anestesiavaikutuksen, vaikka ne ovatkin kemiallisesti erilaisia aineita. Vaikutusmekanismeja ei kuitenkaan täysin tunneta. Anestesia-aineet estävät impulsin kulkua neuroneissa keskushermoston eri osissa. Kuitenkaan mitään selvää makroskooppista aluetta, josta anestesiavaikutus johtuisi, ei ole löydetty. Anestesia-aineet eivät juuri vaikuta hermoimpulsin kulkuun neuronien aksoneissa, mutta sen sijaan ne estävät hermoimpulssin kulkua synapsien läpi. Synapseissa anestesia-aineet saattavat estää välittäjäaineen vapautumista presynaptisesta hermopäätteestä, muuttaa välittäjäaineen takaisinottoa hermopäätteeseen tai vaikuttaa postsynaptisten reseptorien toimintaan. Mahdollisia vaikutuskohteita ovat mm. ligandin säätelemät ionikanavat aivoissa, kuten GABA_A-reseptori, aivojen nikotiinireseptorit ja glutamaattireseptorit. Anestesia-aineet saattavat lamata eksitatoristen synapsien toimintaa tai kiihdyttää inhibitoristen synapsien toimintaa.

- *vaikutuskohde*

Anestesia-aineiden makroskooppista vaikutuspaikkaa ei tunneta, mutta niiden vaikutuksen oletetaan välittyvän neuronien solukalvojen kautta. Aineiden rasvaliukoisuuden ja anesteettisen tehon välillä vallitsee hyvä korrelaatio. Tästä on päätelty, että anestesiavaikutus perustuisi aineen molekyylien tunkeutumiseen solukalvon lipidikaksoiskalvoon. On esitetty useita teorioita, kuinka anestesia-ainemolekyylit sitoutuvat solukalvoon ja samalla sekoittavat solukalvon sekä lipidi- että proteiinimolekyylien rakennetta ja saavat näin aikaan anestesiavaikutuksen. Kuitenkaan varmaa tietoa molekulaarisesta vaikutusmekanismista ei ole.

Farmakokinetiikka

Kulkeutuminen elimistöön

Inhalaatioanesteetit ovat huoneenlämmössä joko kaasuja tai helposti höyrystyviä nesteitä. Näiden annostelemiseksi potilaalle tarvitaan kaasunvirtausmittari tai sopiva höyrystin. Höyrystimet on suunniteltu erikseen kutakin anestesia-ainetta varten. Sopiva anestesia-ainepitoisuus sekoitetaan potilaan hengittämään kaasuseokseen, jossa on happea enemmän kuin ilmassa. Kaasut johdetaan letkustoja pitkin potilaan hengitysteihin.

20. Yleisanestesia-aineet

Anestesiavaikutus syntyy, kun anestesia-aineen osapaine aivoissa nousee riittävän korkeaksi. Anesteetin kulkeutumiseen sisäänhengityskaasusta aivoihin vaikuttavat useat seikat. Jotta anestesia-ainemolekyylejä saataisiin siirtymään riittävästi verenkiertoon, on ainetta saatava keuhkorakkuloihin riittävästi. Tähän vaikuttaa hengityksen minuuttitilavuus ja sisäänhengityskaasun anestesia-ainepitoisuus. Yleensä anestesiaa aloitettaessa sisäänhengityskaasun anestesia-ainepitoisuus kasvatetaan suureksi, jotta alveoleissa olisi riittävästi anestesia-ainetta vereen siirtymistä varten. On luonnollista, että potilaan hengityksen kiihtyessä myös anestesia-ainetta kulkeutuu alveoleihin nopeammin ja enemmän. Kun anestesia syvenee, hengitys yleensä lamaantuu jossain määrin, ja tämä hidastaa anestesia-aineen siirtymistä elimistöön. Mikäli potilaan hengitystoiminta on lamattu lihasrelaksanteilla ja anestesian antaja huolehtii hengityksestä (yleensä hengityskoneen avulla) tämä hengityksen hidastumisen aiheuttama suojamekanismi puuttuu. Tällöin anestesian antajan on huolehdittava siitä, ettei potilas saa liian suuria pitoisuuksia anestesia-ainetta.

Anestesia-aine siirtyy keuhkorakkuloista verenkiertoon esteettä niin kauan, kuin tilojen välillä on paine-eroa. Anestesiaa aloitettaessa anesteettia siirtyy alveoleista verenkiertoon enemmän kuin sitä palaa verestä alveoleihin. Tässä vaiheessa sisäänhengityskaasun sisältämän anestesia-aineen osapaine on suurempi kuin alveolikaasun vastaava osapaine. Kun anestesiassa aletaan saavuttaa ns. tasapainotila, jolloin alveoleista vereen poistuu yhtä paljon anestesia-ainemolekyylejä kuin sinne tulee takaisin, alveolikaasun anestesia-ainepitoisuus lähenee sisäänhengityskaasun anestesia-ainepitoisuutta.

Tasapainotila alveolien ja veren anestesia-aineen osapaineiden välillä saavutetaan sitä nopeammin, mitä vähemmän anestesia-ainetta liukenee vereen. Jos anestesia-ainetta liukenee paljon vereen, sisäänhengityskaasun täytyy tuoda sitä vastaavasti enemmän alveoleihin.

Koska anestesia-aineen osapaine veressä on tasapainossa aivojen anestesia-aineen osapaineen kanssa – josta taas anestesiavaikutus riippuu – määräytyy anestesian alkamisen nopeus olennaisesti anestesia-aineen liukoisuudesta vereen. Mitä vähemmän anestesia-aine liukenee vereen, sitä nopeampi on anestesian alku. Eri anestesia-aineiden veri-kaasuliukoisuuskertoimet on esitetty taulukossa 20-1. Kuvasta 20-1 nähdään, että esimerkiksi typpioksiduulia (verikaasuliukoisuuskertoimen 0,47) riittävästi (75 %) annettaessa tasapainotila saavutetaan eli anestesia alkaa muutamassa minuutissa, kun taas esimerkiksi 10-prosenttisella eetterillä (verikaasuliukoisuuskertoimen 12) anestesian aloitus kestää useita kymmeniä minuutteja.

- hengitys

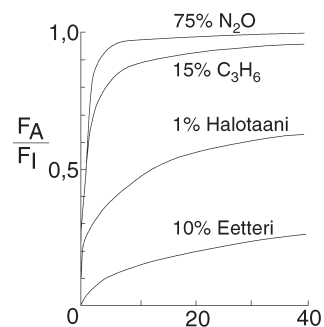
- aloitus

- ylläpito

- siirtyminen verenkiertoon

- nopeus

- liukoisuuden merkitys



Kuva 20-1. Anesteetin osapaineen kohoaminen alveoleissa (F_A) (ja valtimo-veressä) sisäänhengitysilman osapainetta (F_I) kohti (mukailen kirjasta Eger, I. E.: Anesthetic uptake and action, The Williams & Wilkins Co, Baltimore 1974)

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

Taulukko 20-1. Anesteettien ominaisuuksia.

Anesteetti	K _p (°C)	Höyrystymis- paine	Jakaantumiskvot			MAC 100%O ₂	Metabolia- aste (%)
			veri/kaasu	aivo/veri	rasva/veri		
Dietyylieetteri	35	425	12,1	1,14	3,7	1,92	4
Halotaani	51	244	2,4	1,9	62	0,75	15–20
Enfluraani	57	172	1,8	1,3	36	1,68	2,4
Isofluraani	49	240	1,4	1,6	52	1,15	0,2
Desfluraani	22,8	669	0,45	1,3	30	6,0	0,02
Sevofluraani	58,5	170	0,65	1,7	55	2,0	3,0
Typioksiduuli	-89	–	0,47	1,1	2,3	>100	0,004

Verenkierto ja anestesia-aineen jakautuminen kudoksiin

Mitä vilkkaampi verenkierto on (suuri sydämen minuuttivirtaus), sitä enemmän se poistaa anestesia-ainetta keuhkorakkuloista ja sitä kauemmin aikaa kuluu, ennen kuin saavutetaan tasapainotila alveoli-kaasun ja veren välillä. Vastaavasti hidastuneessa verenkierrossa tasapainotila eli anestesian alku saavutetaan nopeammin. Tämän merkitys käytännössä on kuitenkin vähäinen.

- *kudostasapaino*

Verenkierron mukana anestesia-aine kulkeutuu kaikkiin kudoksiin, nopeimmin niihin, joiden verenkierto on vilkkainta. Anestesia-aine liukenee eri kudoksiin eri tavalla niiden koostumuksesta riippuen. Kullakin kudoksella on omat kudoksen-veriliukoisuuskertoimensa eri anestesia-aineille. Mitä suurempi tämä kerroin on, sitä enemmän ainetta liukenee kudokseen ja sitä hitaammin saavutetaan tasapainotila veren ja kudoksen välillä. Tasapainotilan saavuttamiseen vaikuttaa myös kudoksen verenkierron vilkkaus. Esimerkiksi halotaanin ja isofluraanin rasva-veriliukoisuuskertoimet ovat suuria, mikä merkitsee sitä, että lihavilla potilailla pitkissä anestesoissa rasvakudokseen liukenee huomattavia määriä näitä anesteetteja. Lisäksi rasvakudoksen verenkierto ei ole kovin vilkasta, joten tasapainotilan saavuttamiseen kuluu pitkä aika.

Anestesia-aineiden poistuminen elimistöstä

- *hengitys*

Kun anestesia on lopetettu eli kun sisäänhengityskaasu ei enää sisällä anestesia-ainetta, sitä alkaa poistua uloshengityskaasun mukana. Poistuminen tapahtuu periaatteessa käänteisessä järjestyksessä, kuin mitä anestesia-ainetta on tullut elimistöön. Jälleen anesteetin kudoksen-veriliukoisuus vaikuttaa poistumisen nopeuteen. Jos anestesian alku on ollut nopea, myös herääminen on nopeata. Herääminen tapahtuu, kun anestesia-aineen pitoisuus aivoissa alittaa aineen anesteettisen pitoisuuden raja-arvon.

Anesteetti poistuu nopeammin kudoksista, joissa on runsas verisuonitus, ja hitaammin kudoksista, joiden suonitus on vähäinen. Esimerkiksi hyvin rasvaliukoisen anesteetin, kuten halotaanin, täydelli-

nen poistuminen rasvakudoksesta keskipitkän anestesian jälkeen saattaa kestää jopa pari viikkoa. Useat inhalaatioanestesia-aineet myös metaboloituvat jonkin verran, pääasiassa maksassa. Halotaa-nista metaboloituu 15–20 %, uudemmista inhalaatioanestesia-ai-neista huomattavasti vähemmän: enfluraanista 2,4 %, isofluraanista 0,2 %, sevofluraanista 3,0 % ja desfluraanista 0,02 %. Typpioksiduu-lista metaboloituu vähiten, vain 0,004 %. Anesteettien metaboliolla ei kuitenkaan ole olennaista vaikutusta aineiden poistumiseen eli-mistöstä, vaan siihen vaikuttavat eniten farmakokineettiset seikat. Metaboliiteilla on sen sijaan merkitystä elinvaurioiden synnyssä anestesian jälkeen.

MAC-arvo

Inhalaatioanesteettien vaikutuksen voimakkuuden mittariksi ja an-nostelun helpottamiseksi on kehitetty käsite ”minimal alveolar concentration” (MAC), jolla tarkoitetaan tasapainotilassa sitä anes-tesia-aineen pitoisuutta keuhkorakkuloissa (tilavuusprosentteina), jossa 50 % potilaista ei reagoi leikkausviillon aiheuttamaan kipuun. MAC on siis tavallaan anesteettinen EC_{50} . MAC-arvo vaihtelee jon-kin verran kipuärsykkeen laadun mukaan, mutta se on kuitenkin käyt-tökelpoinen mittaluku. Käytännössä anestesia-aineiden alveolaarista pitoisuutta mitataan loppu-uloshengityskaasun anestesia-ainepitoi-suuksista. Nämä vastaavat suhteellisen tarkasti pitoisuuksia keuhko-rakkuloissa. Taulukossa 20-1 on esitetty eri anestesia-aineiden MAC-arvoja.

Inhalaatioanestesia-aineita

Typpioksiduuli

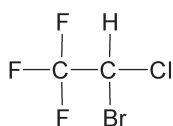
Typpioksiduuli on ainoa Suomessa nykyään käytössä oleva kaasu-mainen anestesia-aine (ks. Taulukko 20-1). Se on heikko anesteetti: sen MAC-arvo on yli 100, mikä merkitsee sitä, että pelkästään sillä harvoin saavutetaan kirurgista anestesiaa, koska hengityskaasun täy-tyy sisältää myös happea. Tavallisesti sitä käytetäänkin leikkauksissa lisänä vähentämään muiden anestesia-aineiden tarvetta tai analgeeti-na tietyissä tilanteissa, esim. synnytyksissä lyhytaikaisesti annettu-na ja hammastoiimenpiteiden yhteydessä. Typpioksiduulin vähäisen veriliukoisuuden takia anestesia alkaa nopeasti muutamassa minuut-tissa (kuva 20-1). Typpioksiduulilla ei ole voimakkaita sivuvaikutuk-sia. Kuitenkin sydämen toimintaa lamaavan vaikutuksen takia sitä va-rotaan antamasta sydäntautipotilaille. Erikoispiirteensä on mainittava, että typpioksiduuli diffundoituu voimakkaasti elimistön umpion-teloihin ja ilmatäytteisiin elimiin. Se lisää näiden kaasutilavuutta ja

N_2O
Typpioksiduuli

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

nostaa painetta. Tällaisia onteloita ovat esim. ilmatäyteinen suoli ja välikorvanontelo. Pitkäkestoista käyttöä analgeettina estää typpioksiduulin epäedullinen vaikutus B₁₂-vitamiiniin ja sen seurauksena syntyvä megaloblastinen anemia.

Halotaani



Halotaani

Halotaani otettiin käyttöön 1950-luvulla, ja se oli aina 1980-luvulle asti Suomessa ehkä eniten käytetty inhalaatioanesteetti. Nykyään halotaania käytetään hyvin vähän. Halotaani, kuten muutkin jäljempänä kuvattavat inhalaatioanesteetit, saavat oikein annosteltuina aikaan hyvän ja luotettavan yleisanestesian. Tosin inhalaatioanestesia-aineen lisäksi potilaille usein annetaan jotain opiaattia, jotta riittävä analgesia vaikutus saataisiin pienemmällä inhalaatioanesteetin pitoisuuksilla.

- *kinetiikka*

- *maksavaurio*

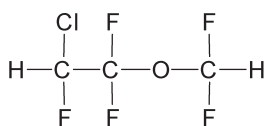
Halotaanin veri-kaasuliukoisuuskertoimen on 2,4, joten halotaanianestesia alkaa suhteellisen nopeasti. Halotaani on hyvin rasvaliukoinen aine ja sitä imeytyy runsaasti elimistön rasvoihin. Elimistössä halotaanista metaboloituu 15–20 %. Päämetaboliitit ovat bromidi, fluoridi, trifluoriasetaatti ja trifluoriasetyylietanolihamidi.

Halotaanianestesian vakavimpana ongelmana voidaan pitää ns. halotaanihepatiittia, jolla tarkoitetaan muutaman päivän tai viikon kuluttua anestesiasta ilmaantuvaa maksavauriosta johtuvaa keltaisuutta. Halotaanihepatiitti saattaa olla jopa hengenvaarallinen. Se on kuitenkin erittäin harvinainen komplikaatio, sillä sen ilmaantuvuus on 1:35 000–1:600 000. Kuukauden kuluessa toistettujen halotaanianestesioiden jälkeen hepatiittia on ilmennyt jopa 1:6 000. Syytä tähän komplikaatioon ei varmuudella tiedetä. On esitetty teorioita, että kyseessä olisi jonkinlainen yliherkkyysoireyhtymä halotaania kohtaan, mutta myös metaboliitteja on epäilty maksatsoksisiksi, ainakin maksan huonon verenkierron aiheuttamissa hypoksisisissa olosuhteissa.

- *hengitys ja verenkierto*

Syvän halotaanianestesian aikana halotaani lamaa hengitystä jossain määrin, kuten muutkin inhalaatioanestesia-aineet. Hengityksen riittävydestä on pidettävä huolta tarvittaessa avustamalla hengitystä. Halotaanianestesia lamaa myös sydämen toimintaa ja verenkiertoa, mikä näkyy verenpaineen laskuna ja sydämen lyöntitiheyden hidastumisena. Sydämen minuuttivirtaus pienenee. Verisuoniston ääreisvastus saattaa myös pienentyä, mutta se voi myös pysyä muuttumattomana. Yleensä myös sydämen hapenkulutus vähenee, mitä voidaan pitää hyvänä ominaisuutena sydäntautipotilaiden anestesiassa. Halotaani herkistää sydämen rytmihäiriöille. Tämän takia halotaanianestesian aikana potilaille ei saa antaa sympatomimeettisiä lääkeaineita, esim. puudutusaineita, joissa on adrenaliinia. Halotaani relaksoi kohdun lihasta eikä siksi sovellu synnyttäjien anestesia-aineeksi.

Enfluraani



Enfluraani

- *metabolia*

Enfluraani on ollut käytössä 1970-luvulta lähtien. Enfluraanilla on pieni veri-kaasuliukoisuuskertoimen, joten alveoli- ja veriosapainoiden tasapainottuminen on nopeaa samoin kuin anestesian alku. Enfluraania liukenee rasvaan vähemmän kuin halotaania. Enfluraanin MAC-arvo 1,68 on yli kaksi kertaa niin suuri kuin halotaanin.

Enfluraanista 2,4 % metaboloituu maksassa. Metaboliatuotteena erittyvä virtsaan epäorgaanista fluoridia, joka on munuaistoksinen aine, jos sen pitoisuus seerumissa kasvaa yli 50 µmol/l. Näin ei kuitenkaan yleensä käy pitkissäkin enfluraanianestesoissa, eikä enflu-

20. Yleisanestesia-aineet

raanin käyttöön ole liittynyt vakavia munuaistoiminnan häiriöitä. Enfluraanin käyttöön ei myöskään ole havaittu liittyvän maksavaurion vaaraa. Hengityksen ja verenkierron toimintaan enfluraanianestesia vaikuttaa samantyyppisesti kuin halotaanikin, mutta se aiheuttaa voimakkaampia muutoksia. Enfluraani ei herkistä sydäntä rytmihäiriöille. Syväälle enfluraanianesterialle ominainen piirre on, että se aiheuttaa EEG:ssä epileptiformisia muutoksia. Hypokapnia lisää alttiutta näille muutoksille. Yleensä näistä ei seuraa mitään kliinisesti näkyviä oireita, mutta epilepsiaa sairastavalle potilaalle enfluraania ei pitäisi antaa.

Isofluraani

Isofluraani on halogenoitu eetteri kuten enfluraanikin. Se on ollut käytössä 1980-luvulta. Isofluraani metaboloituu hyvin vähän (0,2 %) eivätkä sen metaboliatuotteet ole aiheuttaneet haittavaikutuksia. Isofluraanin vaikutuksen alku ja loppu ovat vielä nopeammat kuin enfluraanin, ja siksi se soveltuu esim. ambulatorisesti tehtäviin toimenpiteisiin anestesia-aineeksi. Hengitys ja verenkiertovaikutukset muistuttavat enfluraanin vastaavia vaikutuksia. Kuitenkin isofluraanin aiheuttama verenpaineen lasku johtuu enemmän verisuonten laajenemisesta kuin sydämen minuuttivirtauksen pienemisestä. Isofluraani ei aiheuta sellaisia EEG-muutoksia kuin enfluraani.

Desfluraani

Desfluraani on uusi inhalaatioanesteetti, joka eroaa isofluraanista ainoastaan siinä, että alfa-etyylihiiliatomiin on liitetty kloorin tilalle fluoriatomi. Desfluraani liukenee huonosti vereen, mistä seuraa erittäin nopea anestesian induktio, tarkka anestesian syvyyden säädeltävyys sisäänhengityskaasun desfluraanipitoisuuden avulla ja nopea herääminen. Sen vuoksi se sopii hyvin päiväkirurgiaan. Pistävä haju hankaloittaa desfluraanin käyttöä lapsipotilaiden anestesiassa. Desfluraanin kiehumispiste on 22,8 °C eli matalampi kuin leikkaussalien lämpötila yleensä. Tämän takia desfluraanin annostelemiseksi tarvitaan erityishaiduttajia. Desfluraani ei juuri metaboloitu, ja niinpä sen ei ole havaittu aiheuttavan sivuvaikutuksia.

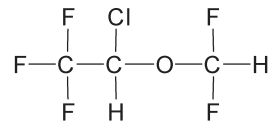
Desfluraanilla anestesiaa aloitettaessa voi esiintyä hengitysteiden ärsytystä ja yskimistä, jos sisäänhengityskaasun desfluraanipitoisuus ylittää 6 %, joka on desfluraanin MAC-arvo. Desfluraani laskee verenpainetta kuten muutkin inhalaatioanesteetit. Kuitenkin varsinkin suurilla desfluraanipitoisuuksilla anestesiaa aloitettaessa sydämen lyöntitiheys saattaa kasvaa ja verenpaine nousta, mikä viittaa sympaattisen hermoston stimulaatioon. Desfluraanin vaikutukset eri elinten verenkiertoon ovat lähinnä verisuonten laajenemisesta johtuvia, eikä erityisiä haittavaikutuksia ole havaittu.

- *hengitys ja verenkierto*

- *EEG*

Valmisteita

Enfluranum, enfluraani (Efrane®)

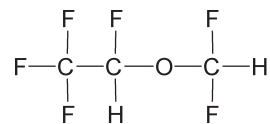


Isofluraani

- *nopeus*

Valmisteita

Isofluranum, isofluraani (Forene®, Isofluran®, Isofluran Pharmacia & Upjohn®)



Desfluraani

- *kinetiikka*

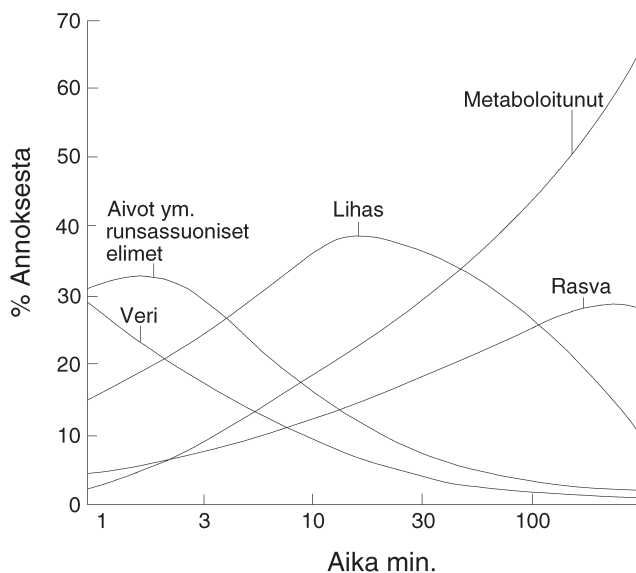
- *haitat*

Valmisteita

Desfluranum, desfluraani (Suprane®)

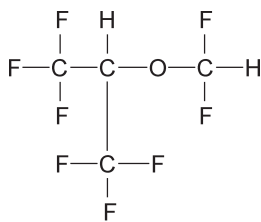
Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

Kuva 20-2. Tiopentaalin pitoisuus kudoksissa laskimoon annetun ruiskeen jälkeen (mukaillen kirjasta Eger, I. E.: Anesthetic uptake and action, The Williams & Wilkins Co, Baltimore 1974).



Sevofluraani

Sevofluraani on toinen uusi fluoroitu inhalaatioanestesia-aine. Kuten desfluraanikin, sevofluraani liukenee huonosti vereen ja sillä saadaan erittäin nopea anestesian alku ja lopetus. Sevofluraania on käytetty paljon päiväkirurgisissa toimenpiteissä. Miellyttävän hajunsa vuoksi se soveltuu myös lapsille ns. naamarianestesiassa. Elimistössä sevofluraanista metaboloituu noin 3 %. Metaboliatuotteiden ei ole havaittu aiheuttaneen haittavaikutuksia.



Sevofluraani

Sevofluraani hajoaa vähäisessä määrin joutuessaan yhteyteen anestesiakoneen ns. kiertävässä hengitysjärjestelmässä käytettävän hiilidioksidia absorboivan kalkin kanssa ("sodalime"). Hajoamistuotteina syntyy ainakin kahta ainetta, joita kutsutaan yhdiste A:ksi ja yhdiste B:ksi. Yhdiste A:ta syntyy enemmän. Sen ei ole havaittu olevan ihmiselle vaarallinen, mutta pitemmissä anestesoissa se on syytä ottaa huomioon.

Sevofluraani ei ärsytä hengitysteitä ja sillä saadaan aikaan miellyttävä anestesian aloitus. Sevofluraani, kuten useat vanhemmatkin inhalaatioanesteesit, aiheuttaa sydämen toiminnan ja verenkierron lievän laman, joka kuitenkin on hyvin hallittavissa. Ainakaan tähänastisessa käytössä sevofluraanin ei ole havaittu aiheuttaneen vakavia sivuvaikutuksia muissakaan elimissä.

Valmisteita
Sevofluranum, sevofluraani
 (Sevorane®)

Dietyylieetteri

Dietyylieetteri oli ensimmäinen laajamittaisesti käytetty anestesia-aine. Tässä se esitetään ainoastaan historiallisista syistä, sillä nykyään sitä ei käytetä Suomessa poti-

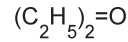
laiden hoidossa. Eetterihöyry räjähtää ilmassa 1,8–36,5 %:n pitoisuutena ja hapessa 2–82 %:n pitoisuutena. Eetterianestesian aikana ei tästä syystä voi käyttää diatermiaa (sähköistä polttoa) verenvuotojen tyrehtyttämiseen tai kudosten leikkaamiseen. Jo yksin tämän vuoksi eetteriä ei voida nykyään käyttää. Lisäksi sillä on muita epäedullisia vaikutuksia, vaikka se toisaalta on erittäin turvallinen anestesia-aine. Toipumisvaiheessa eetteri aiheuttaa usein pahoinvointia ja oksennuksia.

Eetterin veri-kaasuliukoisuuskerroin on 12, mistä seuraa erittäin hidas anestesian aloitus ja myös herääminen. Aloitettaessa anestesiaa eetterillä sitä on annettava suuria, 10–20%:n pitoisuuksia sisäänhengityskaasussa. Nämä ovat moninkertaisia sen MAC-arvoon (1,9 %) nähden. Eetteri stimuloi hengitystä ja anestesian syventyessä hengitys voimistuu. Samalla eetteri ärsyttää hengitysteiden limakalvoja, ja jos eetterin pitoisuutta sisäänhengitysilmassa lisätään liian nopeasti, se saattaa aiheuttaa yskänärsytystä. Syljeneritys lisääntyy, ja siksi antikolinerginen esilääkitys on tarpeen. Eetteri saa aikaan keuhkoputkien laajenemisen. Sen vaikutukset sydämen toimintaan ja verenkiertoon ovat vähäiset käytettäessä tavanomaisia pitoisuuksia.

Eetteri erittyy suurimmalta osin muuttumattomana keuhkojen kautta pois. Ainoastaan 4 % annetusta eetteristä metaboloituu asetaldehidiksi ja etanoliksi. Lähinnä vähäisten hengitys- ja verenkiertoaikutusten takia eetteri oli turvallinen anestesia-aine aikoina, jolloin potilaan tilan seuraamiseen ei ollut olemassa niin monipuolisia monitorilaitteita kuin nykyään.

Eetterianestesian syvyyttä opittiin arvioimaan seuraamalla hengitystä, silmäterän kokoa sekä tiettyjä refleksejä. Eetterianestesian muutosten hitaus antaa tähän mahdollisuudet. Nykyisin käytettävät anestesia-aineet ovat niin nopeavaikutteisia, että anestesian syvyyttä on vaikea seurata tarkasti näiden fysiologisten muutosten avulla.

Anestesiaa aloitettaessa (analgesia vaihe) hengitys on epäsäännöllistä, pupillit pienet eikä reflekseissä ole tapahtunut vielä mitään muutoksia. Anestesiaa syvennettäessä potilas joutuu toiseen vaiheeseen (kiihotusvaihe), jossa hengitys on voimakasta ja epäsäännöllistä, pupillit laajat ja harhailevat, silmäluomi- ja silmäripsirefleksit ovat poissa. Anestesiaa edelleen syvennettäessä seuraa kirurgisen anestesian vaihe, jossa aluksi hengitys on tasaista, syvää, pupillit pienet, silmän sidekalvo- ja nielurefleksit ovat poissa, samoin ihorefleksi. Mikäli anestesiaa edelleen syvennetään, hengitys alkaa vähitellen käydä epäsäännölliseksi ja lopulta liian syvässä anestesiassa lamaanuun, pupillit alkavat uudelleen laajentua ja mm. sarveiskalvorefleksi häviää.



Dietyylieetteri

Laskimoanestesia-aineet

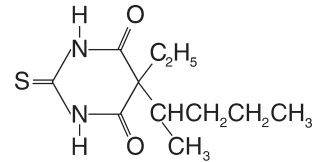
Useimmat laskimoon annettavat anestesia-aineet saavat aikaan nopeasti alkavan ja lyhytkestoisen yleisanestesian kerta-annoksen jälkeen. Yleisanestesia muistuttaa inhalaatioanesteettien aikaansaamaa yleisanestesiaa, vaikka siinä saattaa olla laadullisia eroja; esim. barbituraattien aikaansaaman yleisanestesian unikomponentti on voimakkaampi kuin analgeettinen komponentti. Seuraavassa käsitellään ainoastaan anestesia-aineiksi luokiteltuja laskimoon annettavia aineita. Tällaisia ovat tiopentaali ja metohexitaali, jotka ovat barbituraattijohdoksia, sekä ketamiini ja propofoli. Yleisanestesian yhteydessä voidaan käyttää myös bentsodiatsepiineja (eritoten diazepamia ja midatsolaamia), jotka käsitellään erikseen luvussa 24. Anestesian yhteydessä käytetään myös monia muita toisiin lääkeaineryhmiin kuuluvia lääkkeitä, kuten opiaatteja ja psykenlääkkeitä, voimistamaan yleisanestesian eri osa-alueita, mutta nämä eivät ole varsinaisia anestesia-aineita. Viime aikoina on paljon tutkittu mm. adrenergisten α_2 -reseptorien agonistien anestesiaa syventävää vaikutusta ja näiden aineiden käyttöä anestesian yhteydessä.

Tiopentaali

- *vaikutusmekanismi* Barbituraatit vaikuttavat GABA (gamma-aminovoihappo)-reseptorikompleksin kautta (ks. luku 10). GABA on inhibitorinen välittäjäaine keskushermostossa. GABA-reseptorikompleksin aktivoiminen aukaisee sen sisällä olevan kloridikanavan ja lisää kloridien pääsyä solukalvon läpi. Tämä saa aikaan hyperpolarisaation ja esto-vaikutuksen postsynaptisessa neuronissa.
- *jakautuminen elimistöön*
 - *nopea jakautuminen* Barbituurihapot ovat veteen huonosti liukenevia, mutta niiden suolat ovat hyvin vesiliukoisia. Tiopentaalista käytetään natriumsuolaa, joka liuotetaan juuri ennen käyttöä veteen. Veressä natriumtiopentaali on osittain ionisoituneessa muodossa: veren pH:n ollessa 7,4 tiopentaalista 61 % on ionisoitumattomana (pKa 7,6). Ainoastaan tämä ionisoitumaton osa tiopentaalista läpäisee lipidipitoisen veri-aivoesteen ja pääsee aivoihin. Tiopentaali sitoutuu runsaasti veren valkuaisaineisiin, 70–80-prosenttisesti, jolloin vapaan, vaikuttavan lääkkeen osuus annetusta annoksesta jää vähäiseksi. Laskimoon annettuna tiopentaali jakautuu verenkierron mukana elimistöön, aluksi eniten niihin elimiin, joiden verenvirtaus on suurinta. Näin aivot saavat nopeasti suuren pitoisuuden lääkettä ja seuraa nopea anestesian alku. Sillä hetkellä tiopentaalin pitoisuudet vähäsuonisemmissa kudoksissa ovat vielä pienet. Eri elinten lääkeainepitoisuudet pyrkivät kuitenkin tasapainottumaan, ja siksi tiopentaalia poistuu mm. aivoista (kuva 20-2). Tästä seuraa potilaan herääminen anestesiasta.
 - *jakautuminen / metabolia* Pitoisuuden pieneneminen aivoissa ja potilaan herääminen johtuvat siis etupäässä tiopentaalin uudelleen jakautumisesta elimistössä, ei sen hajoamisesta. Tiopentaalin poistuminen elimistöstä perustuu maksassa tapahtuvaan hajoamiseen. Tämä on suhteellisen hidasta. Vielä 24 tunnin jälkeen potilaassa on noin 30 % annetusta tiopentaalimäärästä. Vaikka potilas siis herääkin anestesiasta nopeasti, noin viiden minuutin kuluttua lääkkeen annosta, ja psykomotoriikka palaa jokseenkin ennalleen noin tunnissa, potilaan elimistössä on vielä pitkään barbituraattia, joka voi aiheuttaa myös psykomotorisia jälki-vaikutuksia. Tämän takia tiopentaalianestesian jälkeen ei esim. saa ajaa autoa kokonaiseen vuorokauteen.
- *fysiologiset vaikutukset* Tiopentaalin alkujakautuminen runsassuonisiin elimiin aiheuttaa lääkkeen annostelussa mm. sen, että lihaville potilaille ei tarvitse antaa lääkettä heidän painonsa mukaisesti, koska rasvakudokseen lääkettä menee vähän. Lääke kulkeutuu ensin aivoihin ja saa normaalianoksenakin aikaan anestesian. Tiopentaalin annos anestesian aloitusta varten on 4–6 mg/kg. Yleensä käytetään 2,5-prosenttista liuosta. Uni tulee noin 30 sekunnissa. Potilas avaa silmänsä noin viiden minuutin kuluttua. Nopea lääkkeen anto aiheuttaa helposti ohimenevän hengityspysähdyksen, ja siksi hengitystä on pystyttävä tarvittaessa avustamaan. Potilas saattaa unessakin reagoida kipuärsykkeeseen, koska tiopentaali on heikko analgeetti ja enemmänkin hypnootti. Tiopentaali lamaa sydä-

20. Yleisanestesia-aineet

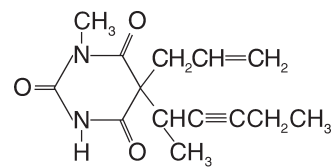
men toimintaa ja verenkiertoa pienentämällä sydämen minuuttivirtausta ja laajentamalla verisuonia. Nämä aiheuttavat verenpaineen laskun, joka nopean injektion jälkeen voi olla voimakaskin. Huonokuntoisille, esim. verenkierron sokkitilassa oleville potilaille, tiopentaalia onkin annosteltava varovasti. Tiopentaalianestesia vähentää voimakkaasti aivojen hapenkulutusta, ja sitä onkin käytetty silloin kun aivojen hapensaanti on uhattu, kuten aivoödeemassa.



Tiopentaali

Metoheksitaali

Metoheksitaali on barbituurihapon johdos, kuten tiopentaalikin. Sen farmakologiset vaikutukset muistuttavat tiopentaalin vaikutuksia. Anestesia-annos on 1–1,5 mg/kg 1-prosenttisena liuoksena. Nukahtaminen tapahtuu heti yhden verenkiertoajan kuluttua. Potilas herää 4–6 minuutin kuluttua. Täydellinen toipuminen on hieman nopeampaa kuin tiopentaalianestesiasta, ja se tapahtuu 12–24 tunnissa. Näin ollen metoheksitaali soveltuu ambulatooriseen anestesiaan jonkin verran paremmin kuin tiopentaali.



Metoheksitaali

Ketamiini

Ketamiini on fensyklidiinijohdos. Se aiheuttaa ns. dissosiativisen anestesian, joka poikkeaa muiden anesteettien aikaansaamasta anestesiasta. Potilaan silmät ovat puolittain auki, mutta hän ei reagoi ulkomaailman ärsykkeisiin. Useat refleksit, kuten yskä-, nielemis- ja sarveiskalvorefleksit, säilyvät. Ketamiini saa aikaan suhteellisen hyvän analgesian, vaikka unikomponentti onkin heikko. Ketamiini on glutamaatin NMDA-reseptorien ei-kilpaileva salpaaja, mutta sillä on ilmeisesti myös vaikutuksia aivojen opiaattireseptoreihin.

Ketamiinianestesian aikana saattaa raajoissa esiintyä hitaita mato-maisia liikkeitä. Kuten muutkin fensyklidiinit, ketamiini aiheuttaa hallusinaatioita. Varsinkin anestesiasta heräävällä potilaalla saattaa olla epämiellyttäviä unia.

Ketamiinin anestesia-annos on 2–3 mg/kg. Koska ketamiini on hyvin rasvaliukoinen ja sen pKa on lähellä fysiologista pH:ta, se läpäisee veri-aivoesteen helposti ja anestesia alkaa nopeasti, noin yhden minuutin kuluttua laskimoinjektiosta. Yhden annoksen aikaansaama anestesia kestää noin 10–15 minuuttia. Annosta suurennettaessa anestesia pitenee. Anestesian loppuminen johtuu, kuten barbituraattianestesiassakin lääkkeen uudelleenjakautumisesta aivoista muihin kudoksiin.

Ketamiini ei vaikuta juurikaan hengitystoimintaan. Yskä- ja nielemisrefleksit toimivat ketamiinianestesian aikana. Ketamiini laajentaa jonkin verran keuhkoputkia. Epämiellyttävä piirre ketamiinianestesian aikana on lisääntynyt syljeneritys.

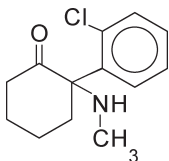
- *kinetiikka*

- *hengitys*

Valmisteita
Ketaminum, ketamiini (Ketalar[®], Ketanest-S[®])

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

- *verenkierto*



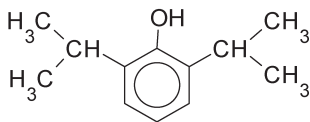
Ketamiini

- *haittavaikutukset*

Samoin kuin hengitysvaikutusten suhteen, ketamiini poikkeaa muista anestesia-aineista myös verenkierron suhteen. Ketamiini stimuloi sydämen toimintaa ja verenkiertoa. Sydämen lyöntitiheys kasvaa ja verenpaine nousee. Samalla myös sydämen hapenkulutus lisääntyy. Terveen ihmisen sydän pystyy sietämään tämän, mutta jos sepelvaltimot ovat ahtautuneet, saattaa sydänlihakseen tulla hapenpuutetta. Verenkierron stimulaatio on suurelta osin keskushermostosta johtuvaa sympaattisen hermoston stimulaatiota. Ketamiini myös estää noradrenaliinin takaisinottoa sekä hermopäätteissä että niiden ulkopuolella.

Ketamiinin haittavaikutukset, mm. hallusinaatiot, rajoittavat sen käytön erityistilanteisiin. Ketamiinia voidaan antaa lihakseen, mikä on joskus tarpeen pikkulapsilla. Lapsilla ei ole havaittu esiintyneen hallusinaatioita. Ketamiinilla on käyttöä sen sivuvaikutuksista huolimatta alkeellisissa oloissa, esim. kenttäolosuhteissa, joissa mm. hengityksen ja verenkierron laman välttäminen on tärkeää.

Propofoli



Propofoli

- *haittavaikutukset*

Propofoli on uusin laajamittaiseen käyttöön otettu laskimoon annettava anesteetti. Huoneen lämpötilassa se on öljymäinen aine, ja se liukenee ainoastaan rasvoihin. Propofolin liuottimena käytetään soijapapuöljyn, glyserolin ja kananmunan fosfatidin seosta.

Propofoli aiheuttaa barbituraattianestesiaa muistuttavan tilan. Anestesia-annos on 1–2,5 mg/kg. Anestesia alkaa puolessa minuutissa anesteeitin kulkeuduttua veren mukana aivoihin. Anestesian pituus määräytyy annoksen mukaan: 1 mg/kg aiheuttaa keskimäärin kolmen minuutin anestesian ja 3 mg/kg kahdeksan minuutin anestesian. Herääminen ja toipuminen propofolianestesian jälkeen on jonkin verran nopeampaa kuin tiopentaali- tai metohexitaalianestesian jälkeen, ja siksi propofoli on sopiva aine ambulatorisiin toimenpiteisiin. Sitä käytetään yleisesti myös sedatiivisena lääkkeenä tehohoitopotilailla. Propofolin vaikutusmekanismina oletetaan olevan sen aiheuttama GABA_A-reseptorikompleksin aktivoituminen.

Propofolin hengitys- ja verenkiertovaikutukset muistuttavat barbituraattien vaikutuksia. Propofoli saattaa aiheuttaa epileptisiä kohtauksia, mikä on otettava huomioon epilepsiaan alttiiden henkilöiden anestesiassa. Jos propofolia käytetään pitkäaikaiseen sedaatioon esim. tehohoidon yhteydessä, liuottimina käytetyt rasvaemulsiot voivat aiheuttaa muutoksia potilaan lipidimetaboliassa ja hoidon yhteydessä saatu rasvan määrä tulee huomioida. Pitkäaikaisessa käytössä propofolin metaboliitit voivat myös värjätä potilaan virtsan punertavaksi.

Valmisteita

Propofolum, propofoli (Diprivan®), Propofol®, Propofol Alpha® (Recofol®)

Muita laskimoanesteetteja

Suomessa ei tällä hetkellä ole markkinoilla muita laskimoanesteetteja, mutta useita muita aineita on kehitetty tähän käyttöön. Propanididi on rasvaliukoinen lyhytvaikutteinen anesteetti. Sen yhteydessä käytettävät liuottimet ovat aiheuttaneet vakavia anafylaktisia reaktioita, joiden vuoksi se on jäänyt pois markkinoilta. Steroidirakenteisia anesteetteja on kehitetty useita. Altesiini on ollut jonkin verran käytössä, mutta se on jäänyt pois samasta syystä kuin propanididi. Minaksoloni on vesiliukoinen steroidianesteetti, mutta senkin käyttöön liittyy toksisia sivuvaikutuksia eikä sitä enää käytetä. Etomidaatti on imidatsolihdiste, jolla on barbituraattien kaltainen lyhyt anes-
tesiavaikutus.

Eläinten anestesiaan käytetään α_2 -agonistia medetomidiniä, ja sen vaikutus voidaan lopettaa α_2 -antagonistilla, atipametsolilla.

Seppo Kaukinen

